

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THÈSE **1197**
POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

Jesús Enrique SOTO

Né le 13 septembre 1923 à Lares (Porto-Rico)

Présentée et soutenue publiquement le

**L'Alpha-Naphthylamine-4-Sulfonate
de Sodium :
un nouvel hémostatique**

Président : M. Pierre BROCC, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE VIGNÉ Éditeur

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1951

ANNÉE 1951

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

Jesús Enrique SOTO

Né le 13 septembre 1923 à Lares (Porto-Rico)

Présentée et soutenue publiquement le

**L'Alpha-Naphthylamine-4-Sulfonate
de Sodium :
un nouvel hémostatique**

Président : M. Pierre BROCCQ, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE VIGNÉ Éditeur

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1951

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, HARVIER, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OMBRÉDANNE, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

DOYEN..... Léon BINET.

ASSESEUR Jean VERNE.

Membre de l'Institut.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	DE LARUE.
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN.
Carcinologie	OBERLING.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine..
	Salpêtrière
	Cochin
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	BROCQ.
Clinique de cardiologie	CADENAT.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	MONDOR.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	QUÉNU.
Clinique de la tuberculose	MERLE D'AUBIGNÉ.
Clinique de neuro-chirurgie	DONZELOT.
Clinique de puériculture	FÈVRE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	MONOD.
Clinique des maladies du sang	BERNARD (Et.).
Clinique des maladies du système nerveux	PETIT-DUTAILLIS.
Clinique des maladies des enfants	LELONG.
Clinique des maladies infectieuses	DEGOS.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	CHEVALLIER.
Clinique gynécologique	ALAJOUANINE.
Cliniques médicales	DEBRÉ (R.).
	MOLLARET.
	DELAY.
	FUNCK-BRENTANO.
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique....	Hôtel-Dieu
	Bichat
	Cochin
	PITIR
Clinique médicale propédeutique	LIAN.
Cliniques obstétricales	JUSTIN-BESANÇON.
	P. VALLÉRY-RADOT.
	Tarnier
	LANUÉJOUL.
Clinique ophtalmologique	Bandelocque...
	Port-Royal
	LÉVY-SOLAL.
	LACOMME.
Clinique oto-rhino-laryngologique	VELTER.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	AUBIN.
Clinique psychiatrique infantile	RICHE.
Clinique rhumatologique	HEUYER.
Clinique stomatologique	COSTE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DECHAUME.
Clinique thérapeutique médicale	SÈNÈQUE.
Clinique urologique	CHABROL.
Embryologie	FEY.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GIROUD.
Histologie	MOUQUIN.
Génétique	CHAMPY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAMY.
Hygiène et médecine préventive	CATHALA.
Médecine du travail	JOANNON.
Médecine légale	DESOILLE.
	PIÉDELIEVRE.

Parasitologie et histoire naturelle médicale	MM.
Pathologie chirurgicale	GAILLIARD.
Pathologie exotique	DE GAUDART D'ALLAINES.
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER.
Pathologie médicale	LEMAIRE.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BARIÉTY.
Pharmacologie et matière médicale	DE GENNES.
Physiologie	HAZARD.
Physique médicale	BINET (Léon).
Radiologie médicale.....	STROHL.
Technique chirurgicale	DESGREZ (Henri).
Thérapeutique	MOULONGUET.
	TURPIN.

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	{ CORDIER, Pr. s. ch.
	{ DEBEYRE.
	{ DELMAS.
Anatomie pathologique.....	{ M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS.
	{ M ^{ue} P, Pr. s. ch.
	{ BUSSER.
Bactériologie	{ FASQUELLE.
	{ NEVOT.
Biochimie médicale	{ BOURLIÈRE.
	{ ETTORI, Pr. s. ch.
Chimie médicale	{ JAYLE, Pr. s. ch.
	{ SCHAPIRA.
Dermato-Syphiligraphie	{ DEGOS.
	{ BULLIARD, Pr. s. ch.
Histologie	{ COUJARD.
	{ DESCLAUX.
Hydrologie	{ DEBRAY.
	{ BOYER.
Hygiène	{ DEPARIS.
Médecine légale	{ DEROBERT.
	{ GAULTIER.
Neurochirurgie	{ N...
Neurologie	{ DE SÈZE.
	{ GRASSET.
	{ LEPAGE.
Obstétrique	{ MAYER.
	{ MERGER.
	{ RAVINA.
	{ VARANGOT.
Ophthalmologie	{ OFFRET.
	{ DESVIGNES.
Oto-rhino-laryngologie	{ HILPHEN, Pr. s. ch.
	{ MADURO.
Parasitologie	{ BRUMPT, L. C.
Parasitologie coloniale	{ CHABAUD.
	{ ABOLKER.
	{ BAUMANN.
	{ GOSSET.
	{ HUGUIER.
	{ LAURENCE.
Pathologie chirurgicale	{ LÉGER.
	{ OLIVIER.
	{ PADOVANI.
	{ POILLEUX.
	{ ROUX.
	{ RUDLER.
	{ VERNE.
Pathologie expérimentale	{ MERKLEN.

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BERNARD.	Pédiatrie	LAPLANE.
	BOUDIN.		MARIE (Julien).
	CASTAIGNE.	Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle}), Pr. s. ch.
	CONTE.		CHEYMOL.
	DECOURT.	Physiologie	BARGETON.
	DOMART.		PARROT.
	DREYFUS.	Physique médicale..	DOGNON, P. s. ch.
	FAUVERT.		DJOURNO.
	HAMBURGER.		GOUGEROT.
	KOURILSKY.	Psychiatrie	BARUK.
	MAURIC.	Psychiatrie infantile.	MICHAUX.
	MILLIEZ.	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.).
	PERRAULT.	Thérapeutique	PERRAULT, ch. d'ens.
	RAMBERT.	Urologie	KUSS.
	THIEFFRY.		
	TURIAF.		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES et AGRÉGÉS RAPPELÉS À L'EXERCICE
pour le service des examens

MM. BRINDEAU (*Obstétrique*), GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (*Obstétrique*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. MÉNÉGAUX. PATEL. SICARD.
Clinique médicale	BOULIN. BROUET. CACHERA. GARCIN. HAGUENAU. LENÈGRE. MARCHAL. SOULIÉ.
Clinique obstétricale	DIGONNET. ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clinique oto-rhino-laryngologique	N...
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.).

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire adjoint	M ^{lle} CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en chef	Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires	M ^{lle} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT, LE NOIR.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

SOMMAIRE

CHAPITRE I. — INTRODUCTION	13
CHAPITRE II. — LES THÉORIES DE LA COAGULATION	15
CHAPITRE III. — L' α -NAPHTHYLAMINE-4-SULFONATE DE SODIUM	19
a) Travail de A. Estève	20
b) Travail de H. Dubois-Ferrière	24
c) Mécanisme d'action	27
CHAPITRE IV. — NOTRE EXPÉRIMENTATION CLINIQUE	31
a) Méthodes utilisées pour mesurer les T.C. et les T.S. ...	31
b) Première phase de notre expérimentation	32
I. Temps de coagulation	34
II. Temps de saignement	36
Commentaires	37
c) Deuxième phase de notre expérimentation	39
Commentaires	41
CHAPITRE V. — CONCLUSIONS	43
BIBLIOGRAPHIE	45



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

La coagulation du sang joue un rôle de première importance dans l'hémostase. Les différentes et nombreuses recherches pendant ces dernières années ont apporté des notions nouvelles quant au mécanisme de la coagulation sanguine. Ces notions ont trouvé des applications importantes dans différents cas d'altération pathologique du mécanisme de la coagulation.

Dans la présente étude, nous allons nous limiter aux hémorragies qui suivent l'acte chirurgical même, ainsi qu'à leur prophylaxie et traitement par le nouvel hémostatique α -naphthylamine-4-sulfonate sodique, et non pas aux hémorragies dues à un trouble de la crase sanguine. Nous devons tout faire pour éviter les hémorragies opératoires, qui peuvent soit mettre en danger la vie du malade, soit compromettre le résultat de l'acte chirurgical en limitant la visibilité du champ opératoire. Dans notre étude, nous nous bornerons à des cas où les sujets ont des temps de coagulation et des temps de saignement normaux, mais chez lesquels on voit des saignements abondants, tant au cours de l'intervention que dans les suites opératoires, saignements dus à ce que le lieu d'intervention est très vascularisé et se prête à l'hémorragie.

Dans ce but, les chercheurs ont apporté une gamme de produits depuis plusieurs années. Nous citerons le chlorure

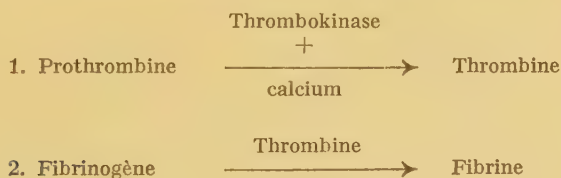
de calcium, la vitamine K, la pectine associée à son coferment minéral, les extraits de plaquettes, le rouge Congo, des extraits hépatiques, le monosemicarbazone d'adrénochrome et l'hémostase avec gaze absorbable, éponges hémostatiques (gelfoam) — « bone-wax » + gaze absorbable (6).

Avant de commencer l'étude du sujet de cette thèse, nous allons rappeler brièvement les théories modernes de la coagulation sanguine.

CHAPITRE II

LES THÉORIES DE LA COAGULATION

D'après la théorie classique, exposée par Morowitz en 1905 et qui est fondée sur les travaux de Schmidt, Hammetten et d'Arthus, le plasma contient une protéine particulière, la prothrombine, qui est le précurseur inactif de la thrombine. En présence de calcium ionisé et d'un facteur cellulaire, désigné par le terme thrombokinase, la prothrombine est convertie en thrombine. La coagulation du sang d'après Morowitz peut être schématisée ainsi :



D'après Morowitz, le sang reste fluide à l'intérieur du vaisseau parce qu'il ne contient pas de thrombokinase. En effet, si l'on injecte par voie intraveineuse de la thrombokinase, sous forme d'extrait tissulaire, on détermine une coagulation intravasculaire massive. Au contact d'une plaie, la thrombokinase tissulaire se mélange au sang, d'où coagulation. D'après sa théorie, le facteur cellulaire est une kinase et la thrombine est un enzyme.

La théorie de Morowitz est actuellement acceptée dans ses grandes lignes. Aujourd'hui les divergences portent sur

le mécanisme exact de la conversion du fibrinogène en fibrine.

Le problème de la thrombinoformation n'est pas encore élucidé. Il semble, à l'heure actuelle, que la formation de la thrombine soit liée non pas à une seule réaction, mais au moins à deux.

D'après Bordet, la prothrombine, qu'il désigne sous le nom de sérozyme, existe dans le plasma circulant à l'état de prosérozyme. Dans une première phase, au contact d'un corps étranger, et en présence de calcium, la prosérozyme se transforme en sérozyme en même temps que les plaquettes libèrent un facteur lipidique thermostable que Bordet appelle cytozyme. Dans une deuxième phase, le sérozyme se combine au cytozyme pour donner naissance en présence du calcium, à la thrombine.

- | | | |
|----------------------------|-------------------|-----------|
| | contact + calcium | |
| 1. Prosérozyme | —————> | Sérozyme |
| 2. Sérozyme + cytozyme | —————> | Thrombine |
| 3. Fibrinogène + Thrombine | —————> | Fibrine |

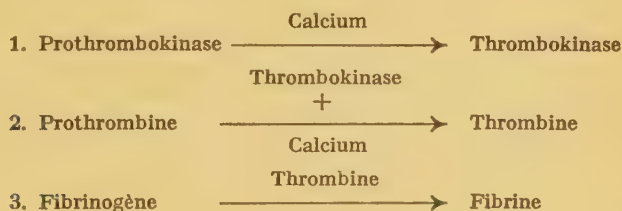
D'après Howell, la prothrombine existe dans le sang circulant sous forme d'un complexe inactif prothrombine-anti-prothrombine, l'anti-prothrombine plasmatique serait l'héparine. Howell admet que la thromboplastine (il désigne par ce terme la thrombokinase) libérée par les plaquettes au contact d'un corps étranger, ou provenant du suc des tissus, neutralise l'héparine, la prothrombine ainsi libérée est convertie en thrombine en présence de calcium, indépendamment de la thromboplastine. La théorie peut être résumée par le schéma suivant :

1. Prothrombine — héparine + thromboplastine ———> prothrombine libre.
2. Prothrombine + calcium ———> Thrombine.
3. Thrombine + fibrinogène ———> Fibrine.

Ces théories doivent être abandonnées, car il ne semble pas à l'heure actuelle que la prothrombine puisse exister dans le sang circulant sous forme inactive.

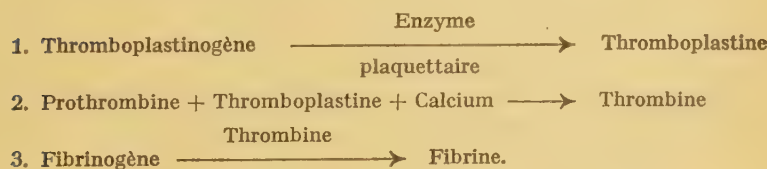
D'après Langgenhager, il existe dans le plasma une thromboplastine inactive qu'il désigne par le terme prothrombokinine, cette dernière se transforme au contact d'une surface étrangère et en présence de calcium en thrombokinine. La thrombine résulterait de l'union de 3 facteurs : prothrombine, thrombokinine, calcium.

Milstone admet également la présence d'une prothrombokinase plasmatique. D'après cet auteur, la coagulation peut être schématisée ainsi :



L'existence dans le plasma d'un précurseur inactif de la thromboplastine (thromboplastinogène) est admise également par Quick. D'après cet auteur, c'est l'activation de la thromboplastine qui nécessite l'intervention d'un facteur plaquettaire de nature enzymatique.

Le schéma de Quick est le suivant :



Les recherches récentes ont montré d'autre part que dans l'activation de la prothrombine interviennent non seulement

le calcium et la thromboplastine, mais aussi un autre facteur plasmatique (facteur V de Duren, Ac globuline de Seegers).

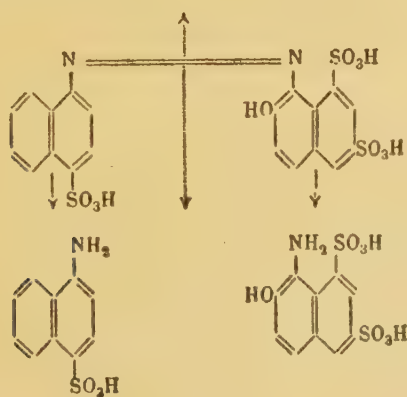
Il existe aussi, d'après les travaux modernes, une globuline anti-hémophiligène qui manque dans le plasma de l'hémophile et qui est nécessaire à la conversion de la prothrombine.

Enfin, l'intervention de la tryptase plasmatique dans les première phases de la coagulation est également admise par de nombreux auteurs.

CHAPITRE III

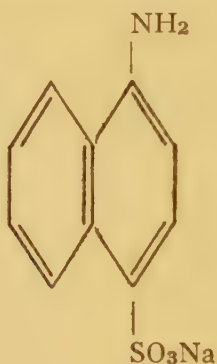
L'ALPHA-NAPHTHYLAMINE-4-SULFONATE DE SODIUM

C'est après les expériences de Wedekind avec le rouge Congo que Estève, Langer, Oriol et Regné (5) ont été amenés à étudier un produit d'une constitution chimique rappelant en quelque sorte le molécule du rouge Congo, qui possède une activité anti-hémorragique appréciable, le sel de sodium de l'acide sulfo- α -naphthalène-azo- β -naphtol disulfonique 6-8. Au cours de l'expérimentation, ils se sont aperçus qu'il y avait une phase héparinique avant l'action hémostatique. Dans le but d'éviter la phase héparinique, ils ont été amenés à chercher quelles étaient la partie de la molécule et les fonctions chimiques responsables de cette action initiale. Ils ont scindé la molécule et obtenu deux fractions amino-sulfonaphthaléniques.



La fraction disulfonée de droite possède toujours son action héparinique; celle de gauche ne présente plus la moindre trace d'action héparinique et possède, par contre, une action accélératrice de la coagulation, plus intense que celle du produit initial.

Cette fraction possédant l'action accélératrice de la coagulation est l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium :



a) Travail de A. Estève (4)

L'auteur étudie chez le chien les modifications produites dans le sang après injection de l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium. Nous reproduisons à la suite ses expériences, à ce sujet :

... « TEMPS DE COAGULATION ET DE SAIGNEMENT ».

Les variations du temps de coagulation que nous avons observées dans nos expériences ont été toujours parallèles à celles du temps de saignement. Cette étude sur le parallélisme entre ces deux données a dû être faite en clinique humaine, parce que leur détermination chez l'animal est beaucoup moins précise à cause de la nature de sa peau.

Dans le tableau suivant, nous avons résumé les résultats moyens obtenus sur 20 malades auxquels on a déterminé synchroniquement les temps de coagulation et de saignement, avant et après l'injection de 10cm³ d' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium.

DÉTERMINATION CHEZ L'HOMME
DES RACCOURCISSEMENTS DES TEMPS DE COAGULATION
ET DE SAIGNEMENT

Moyenne de 20 malades	Avant	1 h. $\frac{1}{2}$ après	3 h. après
Temps de coagulation .	6' 23"	4' 11"	3' 58"
Temps de saignement .	3' 30"	2' 30"	2' 5"

C'est chez le chien que nous avons étudié d'une façon précise l'évolution chronométrique du temps de coagulation. Dans les deux tableaux suivants et le graphique, nous donnons un résumé de ces résultats, d'après lesquels on peut remarquer, non seulement les raccourcissements constants du temps de coagulation, mais aussi que ce raccourcissement peut être obtenu aussi bien par la voie intraveineuse que par la voie intramusculaire.

TEMPS DE COAGULATION CHEZ LE CHIEN
AUQUEL ON A INJECTÉ 20 CM³
DE SOLUTION D' α -NAPHTHYLAMINE-4-SULFONATE DE SODIUM

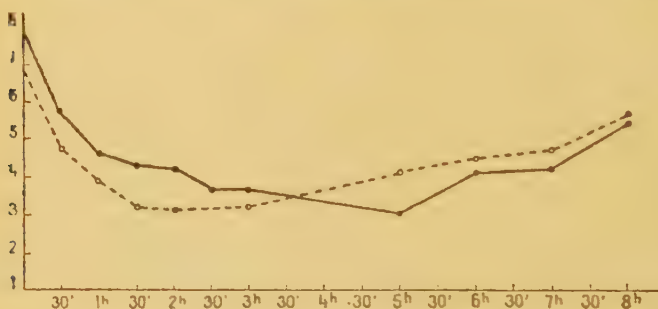
Heures	Chien N° 1 T.C.	Chien N° 2 T.C.	Chien N° 3 T.C.	Chien N° 4 T.C.	Chien N° 5 T.C.	Moyenne des résultats
Initial.	13'43"	7'15"	6'05"	5'40"	5'40"	7'41"
$\frac{1}{2}$ h.	9'30"	7'45"	3'45"	4'	3'35"	5'43"
1 h.	7'45"	8'30"	2'25"	2'35"	2'30"	4'45"
1 h. $\frac{1}{2}$	7'10"	8'18"	1'50"	2'20"	2'18"	4'23"
2 h.	6'40"	6'10"	2'15"	2'08"	2'18"	4'18"
2 h. $\frac{1}{2}$	6'40"	4'55"	3'	2'08"	2'35"	3'30"
3 h.	4'35"	5'28"	3'20"	2'20"	1'58"	3'32"
5 h.	4'	6'	4'	2'35"	2'40"	3'
6 h.	4'	6'50"	4'	3'	2'55"	4'09"
7 h.	4'	5'45"	3'25"	4'30"	3'22"	4'12"
8 h.	4'	6'10"	3'25"	4'30"	3'40"	5'25"

TEMPS DE COAGULATION CHEZ LE CHIEN

AUQUEL ON A INJECTÉ

20 CM³ DE SOLUTION D'α-NAPHTHYLAMINE-4-SULFONATE DE SODIUM

Heures	Chien N° 1 T.C.	Chien N° 2 T.C.	Chien N° 3 T.C.	Chien N° 4 T.C.	Chien N° 5 T.C.	Chien N° 6 T.C.	Moyenne des résultats
Initial ..	5'45"	13'	5'40"	5'35"	6'10"	5'30"	6'56"
$\frac{1}{2}$ h.	4'22"	9'30"	4'25"	3'45"	3'30"	3'30"	4'50"
1 h.	2'25"	7'10"	4'10"	3' "	3'	2'55"	3'52"
1 h. $\frac{1}{2}$...	2'15"	5'28"	4'10"	3'10"	3'	2'15"	3'13"
2 h.	2'15"	4'15"	3'12"	3'25"	3'18"	1'50"	3'12"
2 h. $\frac{1}{2}$...	2'12"						
3 h.	2'12"	5'	2'20"	3'30"	4'	1'50"	3'02"
5 h.	2'15"	6'12"	5'	3'45"	5'10"	2'10"	4'15"
6 h.	2'45"	7'15"	5'10"	4'30"	5'10"	2'40"	4'28"
7 h.	3'20"	8'	5'10"	4'30"	5'10"	3'15"	4'46"
8 h.	3'19"	7'42"	5'10"	4'30"	5'10"	3'15"	5'30"



Graphique. — Résumé des résultats indiqués dans les tableaux précédents. En trait plein, moyenne des résultats obtenus par voie intraveineuse; en pointillé, par voie intramusculaire.

De ces résultats, on peut déduire que le raccourcissement du temps de coagulation doit toujours être calculé en comparant le temps initial avec celui qu'on trouve après l'administration du produit. Le temps de coagulation se trouve toujours réduit à la moitié de sa valeur initiale et, bien souvent même, au tiers, quelle que soit la méthode employée pour sa détermination. On obtient ces résultats en administrant de 0,05 g. à 0,10 g. par kilogramme de poids ».

En ce qui concerne la toxicité et l'élimination du produit, l'auteur donne les précisions suivantes :

« ... TOXICITÉ.

Les essais biologiques que nous avons effectués pour déterminer la toxicité de l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium ont montré qu'il était pratiquement non toxique, puisque la souris de 20 g. résiste parfaitement à une dose de 0,8 cm³ de solution à 10% par voie intraveineuse. On a remarqué chez le chien aucun symptôme d'intolérance ou de toxicité après l'injection dans la veine saphène de la quantité considérable de 200 cm³ de solution à 10% pour un chien de 15 kg.

L'utilisation correcte de l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium exige que la solution aqueuse se maintienne dans des conditions rigoureuses d'équilibre base-acide, c'est-à-dire que son pH soit de 7,3 au moment de l'injection. Pour réaliser ces conditions, on est obligé de prendre des précautions, en particulier par l'emploi d'un produit exempt d'autres dérivés naphthaléniques, auxquels il faut attribuer certaines actions secondaires, qui peuvent se manifester, soit par une diminution d'activité, soit par une augmentation de toxicité.

ELIMINATION ET DOSAGE.

L'élimination de l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium commence quelques moments après l'injection du produit, mais elle s'effectue si lentement que, vingt-quatre heures après, on peut encore déceler sa présence dans l'urine. La fluorescence du sérum et de l'urine peut être utilisée pour vérifier la présence du produit. Pour le dosage de l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium dans ces milieux.

nous avons mis au point une méthode colorimétrique basée sur la réaction que donne l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium avec la para-nitraniline diazotée »...

b) Travail de H. Dubois-Ferrière (3).

Le produit a été utilisé en clinique humaine, d'abord par Estève, Oriol, Langer et Régné (5), ensuite par H. Dubois Ferrière (3), R. Tuscher (Suisse) (12) et M. K. Arthold (Autriche) (1)

H. Dubois-Ferrière a fait une étude poussée chez l'animal. Il a eu les mêmes résultats que Estève et collaborateurs. Après avoir fait des études anatomo-pathologiques et histologiques, il est arrivé à la conclusion que le produit a une action hémostatique remarquable et qu'il n'est pas toxique.

En clinique humaine, les résultats sont les suivants :
...« Les essais cliniques ont porté sur 18 adultes en convalescence ou atteints de maladies non hémorragipares. Chez 6 d'entre-eux on injecta 10 cm³ d' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium par voie intramusculaire, et les examens furent faits avant et 1 h. 30 après. Chez 6 autres, l'injection de 10 cm³ de produit se fit par voie veineuse et le contrôle fut effectué après 45 minutes et chez les 6 derniers, les contrôles ont été pratiqués 1 h. 30 après l'injection intraveineuse.

Chez aucun des 18 sujets nous n'avons enregistré de modification notable du nombre des hématies, du taux de l'hémoglobine ni de la leucocytose, et la formule sanguine est restée pratiquement sans changement.

Le nombre des plaquettes n'a subi que des variations infimes, de même que le taux des protéines totales, le temps de prothrombine et la vitesse de sédimentation globulaire.

Les seules modifications constatées concernent le temps

de saignement, le temps de coagulation et le taux du fibrinogène.

Nous les avons réunies dans les 3 tableaux ci-dessous :

1. Chez un premier groupe de 6 sujets, soit bien portants, soit en convalescence, nous avons injecté 10 cm³ par voie intramusculaire et fait les contrôles avant et 1 h. 30 après l'injection.

On constate qu'en moyenne il y a une amélioration du temps de saignement, mais c'est surtout sur le temps de coagulation que le produit a agi. En outre, on note que le taux du fibrinogène dans 5 cas sur 6 a subi une augmentation nette.

Cas	Temps de saignement		Temps de coagulation		Fibrinogène g/l.	
	Avant	1 h. $\frac{1}{2}$ après	Avant	1 h. $\frac{1}{2}$ après	Avant	1 h. $\frac{1}{2}$ après
1	2'15"	0'45"	8'00"	5'00"	6,5	9
2	1'30"	1'00"	10'00"	5'45"	12	14
3	1'15"	1'00"	14'30"	5'15"	10	11,5
4	1'15"	1'00"	14'30"	7'30"	8,5	11,5
5	2'00"	1'15"	13'30"	6'45"	10	13,5
6	0'45"	0'45"	5'40"	5'00"	8,5	8,5
Moyennes	1'30"	0'57"	11'01"	5'52"	9,2	11,3

2. Dans un deuxième groupe, nous avons injecté 10 cm³ intraveineux et fait les contrôles 45 minutes après :

Cas	Temps de saignement		Temps de coagulation		Fibrinogène g/l.	
	Avant	45 m. après	Avant	45 m. après	Avant	45 m. après
1	2'15"	1'05"	15'30"	7'45"	6,5	7
2	1'45"	1'15"	10'45"	8'15"	8,5	8,5
3	1'45"	45"	6'	4'15"	8,5	6,5
4	2'30"	1'15"	14'45"	11'15"	8,5	7
5	2'	1'30"	23'	12'	—	—
6	1'45"	1'	14'	8'10"	10,5	—
Moyennes	2'	1'08"	14' "	8'36"		

Dans ce groupe, on note aussi une diminution régulière du temps de saignement et du temps de coagulation. Nous n'avons pas établi de moyenne des modifications du taux de fibrinogène, nos dosages étant incomplets. Mais nous constatons que les modifications du taux du fibrinogène sont capricieuses dans cette série. Cela tient peut-être du fait que 45 minutes seulement séparent le moment de l'injection de celui du contrôle sanguin, alors que dans les autres groupes nous avons attendu 1 h. 30. (La méthode de dosage du fibrinogène employée au laboratoire de l'hôpital de Genève est imparfaite; on pèse non seulement la fibrine, mais encore d'autres globulines et notamment la thrombine. C'est ce qui explique les valeurs élevées trouvées déjà avant le traitement).

3. Dans un troisième groupe, nous avons injecté 10 cm³ intra-veineux et fait le contrôle 1 h. 30 après.

Dans ce dernier groupe, on note une action évidente sur les temps de saignement et de coagulation. Par contre, on ne constate pas de parallélisme entre l'intensité de l'action hémostatique et les modifications du taux de fibrinogène.

Cas	Temps de saignement		Temps de coagulation		Fibrinogène g/l	
	Avant	1 h. $\frac{1}{2}$ après	Avant	1 h. $\frac{1}{2}$ après	Avant	1 h. $\frac{1}{2}$ après
1	0'50"	0'30"	8'10"	6'50"	8	9
2	1'30"	0'45"	10'30"	8'30"	9	7,5
2	1'55"	1'00"	13'10"	9'30"	13	12
4	3'05"	2'15"	8'10"	6'00"	10,5	11
5	2'00"	1'00"	12'15"	6'45"	12	13
6	1'50"	0'45"	13'00"	7'15"	5	10
Moyennes	1'52"	1'02"	10'52"	7'28"	9,4	10,4

Voici, pour terminer, les conclusions de cet auteur :

« ... *Conclusions* :

Nos expériences sur l'animal et nos recherches cliniques permettent de conclure :

1. A l'innocuité de l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium qui est aussi bien toléré par voie intraveineuse que par voie intramusculaire et qui, à fortes doses chez l'animal, ne produit ni thrombose ni altération histologique décelable ;

2. A sa bonne et rapide élimination par les urines, qui est totale après la 8^e heure ;

3. A son effet hémostatique évident qui se traduit par un raccourcissement notable du temps de saignement et du temps de coagulation chez le lapin, chez le chien et chez l'homme adulte sain ;

4. A son action hémostatique accrue lorsqu'il s'agit de sujets présentant une affection hémorragique ;

5. Aux avantages de ce produit sur certains hémostatiques d'emploi courant ».

c) Mécanisme d'action.

Dans notre étude, nous n'avons pas cherché à expliquer le mécanisme d'action de l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium, mais à présenter des faits d'observation clinique quant au pouvoir hémostatique de ce produit. Nous avons cependant demandé aux auteurs du produit de nous faire part de leur opinion à ce sujet. Voici l'explication qu'ils ont bien voulu nous fournir :

« Il est évident que dans toute hémorragie deux facteurs interviennent : l'élément vasculaire et l'élément sanguin ou, si l'on veut : le contenant et le contenu. Dès le début d'une hémorragie, l'organisme met en marche les deux

mécanismes de défense dont il dispose, le premier : une *vasoconstriction* pour diminuer l'orifice par où le sang s'échappe ; le second : la *coagulation du sang* pour obturer la brèche.

Il est facile de montrer que l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium n'exerce aucun effet sur le facteur vasculaire du mécanisme hémostatique. Toute son action tend exclusivement à *faciliter* le processus de coagulation. Remarquons bien que nous disons « faciliter » et non « déclencher » la coagulation. Les lignes générales expliquant le phénomène complexe de la coagulation sanguine sont bien connues. Ce phénomène consiste simplement en une variation de l'état physicochimique d'une protéine du sang : le fibrinogène. En d'autres mots, on peut dire que le sang se coagule par le fait que le fibrinogène passe de l'état « sol » à l'état « gel ». Cette transformation, comme on le sait, comporte un processus fermentatif complexe, mis en marche par la libération de thrombokinasé par les plaquettes sanguines ou les tissus lésés. Cette thrombokinasé a la vertu de changer la prothrombine, contenue normalement dans le sang, en thrombine. Celle-ci, à son tour, provoque la transformation du fibrinogène en fibrine (fibrinogène ayant passé à l'état « gel »).

Il s'agit de réactions fermentatives en chaîne dont il est prudent de laisser le déclenchement à l'organisme lui-même. Par contre, il peut être très utile, thérapeutiquement, de faciliter le bon développement de ces réactions pour arriver le plus rapidement et sans perturbations au stade final de la coagulation.

Or, toutes les réactions enzymatiques dépendent, non seulement de la présence des éléments qui sont appelés à réagir, mais aussi de l'existence et du maintien de certaines

conditions pour le milieu ambiant, conditions qui rendent possibles ou facilitent les réactions. Citons, par exemple : la température, le pH du milieu, le point iso-électrique des protéines qui réagissent etc...

L' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium est un composé bipolaire, capable de présenter un caractère amphotère. Grâce à ce fait, lorsqu'il pénètre dans la circulation sanguine il se combine avec les protéines du sang formant un complexe dont le point iso-électrique est quelque peu plus bas que celui que possèdent normalement ces protéines. Comme on le sait, le point iso-électrique normal de celles-ci se trouve à un pH d'environ 8 ; s'il varie, s'approchant encore plus du pH normal du sang, qui est exactement 7,35, la stabilité des protéines en général, et du fibrinogène en particulier, est réduite et ces substances ont une tendance à précipiter, c'est-à-dire que dans ces conditions le passage du fibrinogène de l'état « sol » à l'état « gel », donc la transformation du fibrinogène en fibrine, sera grandement facilité.

Cette variation de l'état physico-chimique des protéines du sang grâce à l'administration de l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium peut être mise en évidence non seulement par la chute du temps de coagulation, mais aussi par des modifications que l'on observe sur d'autres constantes physico-chimiques. Ainsi, par exemple, différents auteurs ont pu contrôler, avec des essais sur animaux, une légère augmentation de la densité du sang et du plasma et, dans certains cas, une nette diminution de la vitesse de sédimentation.

On peut donc affirmer, en résumé, que l'action hémostatique de l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium s'exerce principalement par la modification de l'état physico-chimique

du sang obtenue par l'administration de ce médicament, modification qui facilite en grande partie la bonne réalisation de la dernière phase de la coagulation, c'est-à-dire la phase qui comporte la transformation du fibrinogène en fibrine.

Si nous ajoutons que certains auteurs ont pu contrôler que l'administration de l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium est suivie d'une légère augmentation du taux de fibrinogène du sang, on comprendra facilement le mécanisme par lequel l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium peut produire un aussi considérable raccourcissement des temps de coagulation et de saignement sans, d'autre part, causer aucun trouble général quelconque, ni de nature vasculaire (vasoconstriction) ni de nature sanguine ».

CHAPITRE IV

NOTRE EXPÉRIMENTATION CLINIQUE

Notre expérimentation a eu lieu dans un service d'urologie¹. Elle a été divisée en deux temps :

— Dans une première série d'essais cliniques d'abord, nous avons étudié les modifications du temps de coagulation et du temps de saignement chez des malades non atteints d'affections hémorragipares.

— Dans une seconde série d'essais cliniques ensuite, nous avons préparé des malades qui allaient subir une intervention chirurgicale au niveau de la prostate.

A) Méthodes utilisées pour mesurer les temps de coagulation et les temps de saignement.

a) TEMPS DE COAGULATION (méthode de Lee et White modifiée par nous au Laboratoire du Service d'Urologie).

La prise de sang est faite avec une aiguille à plateau. On recueille 3 à 4 cm³ de sang dans deux tubes à hémolyse (1 à 2 m³ dans chaque tube), préalablement nettoyés et stérilisés. Les deux tubes sont mis ensuite dans un bain-marie à 37°. Toutes les 30 secondes, nous retirons l'un des tubes (toujours le même), nous l'inclinons pour voir si la coagulation s'opère. Après coagulation du sang contenu

1. Nous remercions M. le Docteur GOUVERNEUR et M. le Docteur ABOL-KER pour leurs conseils et leur aimable coopération, facilitant grandement notre étude.

dans le premier tube, nous commençons immédiatement à contrôler le second. Le temps de coagulation est le temps écoulé depuis le moment de la prise de sang (aussitôt que le sang tombe dans le tube à hémolyse) jusqu'au moment où l'on a enregistré la coagulation du contenu du deuxième tube.

Nous avons utilisé deux tubes à hémolyse dans le but de limiter dans une certaine mesure l'action des facteurs mécaniques sur le temps de coagulation (inclinaison des tubes).

b) TEMPS DE SAIGNEMENT. — Le temps de saignement est mesuré en piquant la pulpe du doigt avec une aiguille. Après l'écoulement du sang, on sèche l'endroit piqué à des intervalles répétés avec du papier buvard jusqu'à ce que le saignement cesse.

B. — Première phase de notre expérimentation.

Nous avons pris 25 sujets chez lesquels nous avons mesuré le temps de coagulation et le temps de saignement avant et après l'injection de l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium. Nous groupons dans le tableau suivant les résultats de notre expérience.

De manière à pouvoir interpréter plus aisément cet ensemble de résultats, nous avons étudié successivement les variations enregistrées dans les temps de coagulation et de saignement, en tenant compte de la voie d'administration employée (i.m. ou i.v.) du chiffre des temps initiaux enregistrés et du laps de temps s'étant écoulé entre l'injection du produit et les contrôles ultérieurs des temps de coagulation et des temps de saignement.

TABLEAU N° 1

	TEMPS DE COAGULATION						TEMPS DE SAIGNEMENT					TENSION ARTÉRIELLE		REMARQUES
	Avant inj.	h. inj.	Doses	1 h. après	1 h. 1/2 après	3 h. après	Avant inj.	h. inj.	1 h. après	1 h. 1/2 après	3 h. après	Avant	Après	
HÉMATURIE.....	7'50"	10-17	10 cc. I. M.	4'55" 6'12"			4'40" 4'06" 2'15" 2'11" 4'51" 2'02" 4'06"	10-17 9-30 10-20 9-30 9-45 10-15 9-30	1'25" 2'03"	1'50" 57" 3'07" 1'22" 3'30"		11/4 15/9 13/7 12/7	10/5 16/9 11/5 12/7	L'injection I. M. est douloureuse
ÉPIDIDYMITÉ.....	11'28"	9-30			4'50"									
RÉTENTION.....	5'45"	10-20			5'22"									
ADÉNOME.....	10'22"	9-30			4'27"									
TUBERC. RÉNALE.	7'32"	9-45			5'06"									
TUBERC. RÉNALE.	7'44"	10-15			5'38"									
ÉPIDIDYMITÉ.....	11'28"	9-30												
RÉTENTION.....	8'54"	10-30	10 cc. I. V.	8'16"			48" 1'31"	10-30 9-25	56" 1'20"			16/11 13/8 12/7	18/11 13/7 12/7	
RÉTENTION.....	12'56"	9-25			11'40"									
ADÉNOME.....	12'44"	9-45			10'20"									
HYDROCELE.....	7'18"	9-45		9'25"	7'24"									
ÉPIDIDYMITÉ.....	8'37"	10-20		7'24" 9'22"			50" 58"	10-20 10-40	45" 52"			13/6 15/9	13/8 14/9	
ADÉNOME.....	9'02"	10-40												
ADÉNOME.....	9'15"	9-35												
ADÉNOME.....	10'32"	9-10	15 cc. I. V.			7'36" 11'44" 9'04"	46" 1'25" 1'32"	9-10 9-00 9-20			48" 1'10" 1'12"	15/8 13/8 13/6	16/8 13/8 12/6	
ADÉNOME.....	9'59"	9-00												
ADÉNOME.....	11'12"	9-20												
TUBERC. RÉNALE.	10'42"	10-15	20 cc. I. V.		8'35"		48" 1'07"	10-15 9-40		45" 1'26"		14/7 11/6	13/7 12/6	
ADÉNOME.....	6'34"	9-40			6'10"									
ADÉNOME.....	14'43"	9-00	20 cc. I. V.			4'49"	1'38" 52" 56" 1'09"	9-00 9-15 90-0 9-15			45" 48" 50" 1'26"	13/7 14/6 12/8	14/7 14/7 13/8	
ADÉNOME.....	8'38"	9-15				7'15"								
ADÉNOME.....	12'38"	9-00				9'23"								
ADÉNOME.....	7'16"	9-15				6'42"								
ADÉNOME.....	12'22"	9-30	10 cc. I. M.		9'35"		1'10" 1'46"	9-30 10-00		55" 1'12"		15/9 14/7	15/8 13/7	2 cc. de novo- caine 1/100 ont été ajoutés
ADÉNOME.....	15'58"	10-10			11'44"									

Les résultats, selon ce triage, figurent sur les tableaux qui suivent :

I. — Temps de coagulation.

a) Tableau des variations du T.C. en fonction de la voie d'administration utilisée et des temps initiaux enregistrés.

TABLEAU N° 2

Injections intra- musculaires	Groupe des temps initiaux entre 0 et 8'		Groupe des temps initiaux entre 8' et 12'		Groupe des temps initiaux au-dessus de 12'	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
	7'50"	4'55"	11'28"	6'12"	12'22"	9'35"
	5'45"	4'50"	10'52"	5'22"	15'58"	11'44"
	7'32"	4'27"	11'28"	5 38"		
	7'44"	5'06"				
Moyenne	7'13"	4'49"	11'16"	5'44"	14'10"	10'39"
% diminution	33, 25 %		49, 11 %		28, 82 %	

Injections intra- veineuses	7'18	7'24"	8'54"	8'16"	12'56"	11'40"
	6'34"	6'10"	8'37"	9'25"	12'44"	10'20"
	7'16"	6'42"	9'02"	7'24"	14'43"	4'49"
			9'15"	9'22"	12'38"	9'23"
			10'32"	7'36"		
			9'59"	11'44"		
			11'12"	9'04"		
			10'42"	8'35"		
			8'38"	7'15"		
Moyenne	7'03"	6'45"	9'39"	8'45"	13'15"	9'03"
% diminution	4, 25 %		9, 32 %		31, 69 %	
Moyenne générale	7'08"	5'47"	10'27"	7'15"	13'42"	9'51"
% diminution générale ..	18, 75 %		29, 21 %		28, 25 %	

b) Tableau des variations du temps de coagulation en fonction de la voie d'administration utilisée et du laps de temps écoulé entre l'heure d'injection et celle du contrôle final.

TABLEAU N° 3

	Temps initial	1 heure après	Temps initial	1 h. 30 après	Temps initial	3 heures après
Injections intra-musculaires	7'50"	4'55"	5'45"	4'50"		
	11'28"	6'12"	10'52"	5'22"		
			7'32"	4'27"		
			7'44"	5'06"		
			11'28"	5'38"		
			12'22"	9'35"		
			15'58"	11'44"		
Moyenne	9'39"	5'33"	10'44"	6'40"		
% diminution	42,4 %		34,8 %			
Injections intra-veineuses	8'37"	9'27"	8'54"	8'16"	10'32"	7'36"
	9'02"	7'24"	12'56"	11'40"	9'59"	11'44"
	9'15"	9'22"	12'44"	10'20"	11'12"	9'04"
			7'18"	7'24"	14'43"	4'49"
			10'42"	8'35"	8'38"	7'15"
			6'34"	6'10"	12'38"	9'23"
					7'16"	6'42"
Moyenne	8'58"	8'44"	9'51"	8'44"	10'42"	8'05"
% diminution	2,6 %		11,3 %		24,4 %	
Moyenne générale ..	9'14"	7'27"	10'03"	7'37"	10'42"	8'05"
% diminution générale ..	19,3 %		24,2 %		24,4 %	

II. — Temps de saignement.

a) Tableau des variations du temps de saignement en fonction de la voie d'administration utilisée et des temps initiaux enregistrés.

TABLEAU N° 4

	Temps initiaux 0' à 2'		Temps initiaux au-dessus de 2'	
	Avant	Après	Avant	Après
	1'10'' 1'46''	55'' 1'12''	4'40'' 4'06'' 2'15'' 2'11'' 4'51'' 2'02'' 4'06''	1'25'' 2'03'' 1'50'' 57'' 3'07'' 1'22'' 3'30''
Injections intra-musculaires				
Moyenne	1'28''	1'03''	3'27''	2'02''
% diminution	25 %		41 %	
Injections intraveineuses	48''	56''		
	1'31''	1'20''		
	50''	45''		
	58''	52''		
	46''	48''		
	1'25''	1'10''		
	1'32''	1'12''		
	48''	45''		
	1'07''	1'26''		
	1'38''	45''		
	52''	48''		
	56''	50''		
	1'09''	1'26''		
Moyenne	1'06''	1'00''		
% diminution	9 %			
Moyenne générale	1'09''	1'01''	3'27''	2'02''
% diminution générale	11,5 %		41 %	

b) Variations du temps de saignement une heure, une heure et demie et 3 heures après l'injection (intramusculaire ou intraveineuse) du produit.

TABLEAU N° 5

	Temps initial	1 heure après	Temps initial	1 h. 30 après	Temps initial	3 heures après
Injections intra-musculaires	4'40"	1'25"	2'15"	1'50"		
	4'06"	2'03"	2'11"	57"		
			4'51"	3'07"		
			2'02"	1'22"		
			4'06"	3'30"		
			1'10"	55"		
			1'46"	1'12"		
Moyenne	4'23"	1'44"	2'37"	1'50"		
% diminution	60,5 %		29,8 %			
Injections intra-veineuses	50"	45"	48"	56"	46"	48"
	58"	52"	1'32"	1'20"	1'25"	1'10"
			48"	45"	1'32"	1'21"
			1'07"	1'26"	1'38"	45"
					52"	38"
					56"	60"
					1'09"	1'26"
Moyenne	54"	48"	1'03"	1'07"	1'11"	60"
% diminution	11,1 %		—		15,4 %	
Moyenne générale	2'38"	1'16"	2'03"	1'34"	1'11"	60"
% diminution générale ..	51,9 %		23,5 %		15,4 %	

Commentaires.

TENSION ARTÉRIELLE. — Parallèlement aux contrôles des variations des temps de coagulation et des temps de saignement, nous avons examiné la T.A. des cas traités par l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium (voir tableau 1). Nous avons remarqué qu'elle n'est pas modifiée, ou très peu.

DOSSES (voir tableau 1). — Les personnes formant la première série de nos essais ont reçu 10 cm³ de produit par voie intramusculaire. Nous avons essayé ensuite la voie intraveineuse en commençant par 10 cm³; étant donné que l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium semblait moins actif par cette voie, et que d'autre part ce produit n'est pas toxique (voir p. 14), nous avons administré des doses plus élevées (15 et 20 cm³).

L'injection intramusculaire produit une douleur locale d'intensité variable selon les cas, qui disparaît en 5 à 10 minutes sans laisser de séquelles. Par voie intraveineuse, il n'y a pas eu de réaction d'intolérance au produit, sauf peut-être une sensation de malaise à la suite de l'injection de 20 cm³.

TEMPS DE COAGULATION. — Dans tous les cas sauf 3 (10, 10 et 15 cc. i.v.), les temps de coagulation ont été diminués.

Nous nous sommes aperçus que l'action par voie intramusculaire était plus rapide que par voie intraveineuse, et qu'il fallait de 15 à 20 cm³ du produit par voie intraveineuse pour avoir le même effet qu'avec 10 cm³ par voie intramusculaire.

D'une manière générale, les temps de coagulation ont été d'autant plus diminués que les temps initiaux étaient élevés (Tableau 2).

L'action du produit sur le temps de coagulation est déjà nette 1 heure après son administration. A doses égales, elle semble plus rapide par voie i.m. que par voie i.v. (voir tableau 3). Bien qu'il soit difficile d'en juger selon nos essais, l'action maximum du produit semble toutefois se situer à 1 h. 30 après son administration. Trois heures après, cette action se maintient. Selon les auteurs, elle décroît ensuite progressivement et cesse presque complètement 8 h. après l'administration du produit (voir p. 12).

TEMPS DE SAIGNEMENT. — La plupart des cas présentaient des temps de saignement initiaux relativement peu élevés. Sur 25 cas, 4 seulement n'ont pas été abaissés (10, 15, 20 et 20 cm³ i.v.) dont 2 avaient des temps initiaux les plus bas que nous ayons enregistrés. Il semble donc que là encore l'action du produit est d'autant plus nette que les temps initiaux sont élevés (Tableau 4).

Comme pour le temps de coagulation, l'action du produit sur le temps de saignement semble également plus marquée lorsqu'on utilise la voie intramusculaire.

Notre tableau sur le maximum d'action du produit sur le temps de saignement (Tableau 5) est difficile à interpréter. En jugeant sur l'ensemble de notre expérimentation et sur les résultats des auteurs dans ce sens, l'action maximum du produit sur le temps de saignement semble se situer à la même heure que pour le temps de coagulation. L'action de l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium n'est toutefois pas aussi nette sur le temps de saignement que sur le temps de coagulation.

C. — Deuxième phase de notre expérimentation.

Nous avons passé aux essais cliniques. Dans le tableau suivant (N° 6), nous présentons 17 cas de résections par voie endoscopique pour adénome et pour épithéliome, qui ont été préparés avec l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium. Nous avons commencé en donnant au malade 10 cm³ la veille de l'intervention, 20 cm³ par voie veineuse 2 heures et demie avant, et 10 cm³ par voie intramusculaire une heure avant l'opération. Par la suite, une injection de 10 cm³ i.m. le soir et deux injections i.m. le lendemain. Très rapidement, nous nous sommes aperçus que l'injection de la veille n'était pas nécessaire, et que les injections du lendemain pouvaient être éliminées, sauf dans les cas où le malade saignait.

TABLEAU N° 6

	PRÉPARATION du MALADE	OPÉRATION						SUITES	
		α -NAPHTHYLAMINE-4-SULFONATE DE SODIUM		TEMPS DE COAGULATION		PRÉLÈVEMENTS	RÉSULTATS	α -NAPHTHYL- 4-S-DE S.	RÉSULTATS
		Avant	Après	Avant	Après				
RÉSECTION ADÉNOME	1 inj. (10 cc.) la veille	10 cc. I. M. 1 h. 1/2 avant 10 cc. I. V. 1 h. 1/2 avant	10 cc. I. M. le soir	—	—	9 g.	Aucune hémor- ragie	10 cc. le matin 10 cc. le soir	Très peu de saignement
Idem.	Idem.	Idem.	Idem.	11'28"	8'06"	5 g.	Le malade a peu saigné	Idem.	Idem.
Idem.	Idem.	Idem.	Idem.	10'32"	6'12"	7 g.	Idem.	Idem.	Idem.
Idem.	Pas d'inj. la veille	Idem.	Idem.	10'30"	7'21"	4 g.	Aucune hémor- ragie	Idem.	Idem.
Idem.	Idem.	Idem.	10 cc. après op. 10 cc. le soir	12'15"	7'40"	4 g.	Le malade a beaucoup saigné	Idem.	Idem.
Idem.	Idem.	Idem.	10 cc. I. M. le soir	—	—	—	Le malade a peu saigné	Idem.	Idem.
Idem.	Idem.	Idem.	Idem.	6'28"	5'12"	9 g.	Idem.	Idem.	Idem.
Idem.	Idem.	Idem.	Idem.	—	—	5 g.	Idem.	Idem.	Idem.
Idem.	Idem.	20 cc. I. V. 2 h. 1/2 avant 10 cc. I. M. 1 h. avant	Idem.	6'44"	4'12"	6 g.	Idem.	Idem.	Idem.
Idem.	Idem.	Idem.	Idem.	16'41"	8'06"	6 g.	Idem.	Idem.	Idem.
Idem.	Idem.	Idem.	Idem.	—	—	14 g.	Idem.	Idem.	Idem.
Idem.	Idem.	Idem.	Idem.	8'05"	4'38"	8 g.	Idem.	Pas d'injection le lendemain	Idem.
Idem.	Idem.	Idem.	Idem.	—	—	—	Idem.	Idem.	Idem.
Idem.	Idem.	Idem.	Idem.	—	—	4 g.	Idem.	Idem.	Idem.
Idem.	Idem.	Idem.	Idem.	8'41"	6'12"	7 g.	Idem.	Idem.	Idem.
Idem.	Idem.	Idem.	Idem.	14'22"	8'48"	6 g.	Le malade a beaucoup saigné	10 cc. le matin 10 cc. le soir	Idem.
Idem.	Idem.	Idem.	Idem.	—	—	—	—	—	—

Afin de permettre la comparaison des résultats obtenus chez ce deuxième groupe de malades avec ceux du premier groupe (Tableau 2) en ce qui concerne les variations du temps de coagulation, nous avons jugé utile d'étudier ces variations en fonction des temps initiaux ; nous exposons ces résultats dans le tableau suivant :

TABLEAU N° 7

	Temps initiaux entre 0' et 8'		Temps initiaux entre 8' et 12'		Temps initiaux au-dessus de 12'	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
	6'28"	5'12"	8'41"	6'12"	14'22"	8'38"
	6'44"	4'12"	8'05"	4'38"	16'41"	8'06"
			10'30"	7'31"	12'15"	7'40"
			10'32"	6'12"		
			11'28"	8'06"		
Moyenne	6'36"	4'42"	9'51"	6'29"	14'26"	8'11"
% diminution	28,7 %		34,17 %		43,30 %	

Commentaires :

Ces résultats confirment les précédents en ce sens que l'action du produit semble d'autant plus nette que les temps de coagulation initiaux sont élevés. De plus, la préparation de ces malades par voie intraveineuse et intramusculaire s'est révélée être la posologie la plus adéquate pour obtenir un maximum d'efficacité.

En plus des cas rapportés dans le tableau N° 6, nous avons essayé l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium dans 17 autres cas de résection endoscopique (soit pour adénome et pour épithéliome de la prostate), dans 7 cas de biopsie, 6 cas d'hématuries, un cas d'hémorragies vaginales et 4 cas d'adénomectomie. (Technique de Millin).

Dans les cas de résections endoscopiques, nous avons toujours eu d'excellents résultats. Le saignement au cours

de l'intervention a été considérablement diminué, sauf dans deux cas où la prostate était hypervascularisée.

La diminution de l'hémorragie due à l'acte opératoire a été constatée de façon visuelle sur la coloration de l'eau de lavage du champ opératoire. Les hémorragies étant moins abondantes, et par conséquent la visibilité du champ opératoire étant meilleure, l'opérateur a eu sa tâche grandement facilitée. De ce fait, il y a eu un raccourcissement de la durée de l'opération. Ces conditions présentent donc un grand avantage pour le malade.

Le résultat le plus frappant a été obtenu dans les suites opératoires. Les opérateurs, comme le personnel chargé d'administrer les soins post-opératoires, sont d'accord pour dire « que les malades ne saignent plus » (ceci en comparaison avec les résultats obtenus auparavant avec le monosemicarbazone d'adrénochrome, la vitamine K, la pectine, etc...).

Les résultats obtenus dans les biopsies ont été aussi frappants. Dans les hématuries, nous avons eu parfois des résultats spectaculaires, dans d'autres cas, l'action a été moins bonne. Dans les cas d'adénomectomie, l'étude de la quantité du sang perdu était plus difficile.

Nous n'avons jamais eu des thromboses. Le seul accident que nous avons eu avec l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium fut la formation d'un abcès à la suite d'une injection intramusculaire (accident dû probablement au phénomène connu sous le nom de « pathologie de la seringue »).

CHAPITRE V

CONCLUSIONS

1. L' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium rappelle en quelque sorte la molécule du Rouge Congo.

2. L' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium développe une action hémostatique nettement efficace, cette action étant plus vigoureuse si l'on utilise la voie intramusculaire et la voie intraveineuse conjointement.

3. L'action est plus rapide par voie intramusculaire.

4. L'action de l' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium semble d'autant plus nette que les temps de coagulation initiaux sont élevés.

5. L' α -naphthylamine-4-sulfonate de sodium est d'une absolue innocuité et présente une large marge thérapeutique.

Vu :

Le Doyen :

Léon BINET.

Vu :

Le Président :

Pierre BROcq.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARTHOLD (M.K.). — *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1950.
2. BERNSTEIN (M.). — *La coagulation du sang*, Masson Edit., 1949.
3. DUBOIS-FERRIÈRE (H.). — *Jnal. Suisse de Méd.*, 19 août 1950, vol. 80.
4. ESTÈVE (A.). — *Ann. Pharm. Françaises*, sept.-oct. 1950.
5. ESTÈVE (A.), LANGER (M.), ORIOL (A.), et REGNÉ (F.). — *Comm. XXII^e Congr. Inter. de Chimie Industr.*, Barcelone, octobre 1949.
6. GEAHY et KNEELAND. — *Annals of Surgery*, 1950.
7. HAGERTY, ZAUER et GRIMSON. — *Archives of Surgery*, mars 1951.
8. INGRAMS et BAILEY. — *Jnal. of Amer. Med. Assoc.*, 11 novembre 1944.
9. KNEELAND, CLARTE et LATTES. — *Annals of Surgery*, 1944.
10. QUICK. — *Calcium and coagulation of Blood. Am. Jnal. Phip*, 1950.
11. QUICK. — *Etat actuel de nos connaissances sur la prothrombine*, « Le Sang », 1946.
12. TUSCHER (R.). — *Praxis*, 25 janvier 1951.
13. WEDEKIND. — *Tratado de farmacologia*, L. Velézquez, II, p. 314-316.

Imp. F. BOISSEAU, RUE DU TAUR, 34 - TOULOUSE (FRANCE)

C. O. L. N° 31.2441 - N° d'impression 252-1951

N° d'édition 10

Dépôt légal, 4^e trimestre 1951

